

Artigo de Revisão

Mestrado Integrado em Medicina

**Uma janela para o futuro: será a implantação percutânea  
da válvula aórtica uma alternativa para todos os doentes  
com estenose aórtica severa?**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Medicina

**Catarina Carvalho Borges de Sousa Fernandes**

**Orientador:**

Dr. João António Brum da Silveira

Assistente Graduado Sénior de Cardiologia do CHUP-HSA

Porto, maio de 2017

## Dedicatória

Ao meu avô,

Que não pôde ficar até ao fim, para festejar tal como tínhamos planeado...

## Agradecimentos

*"Cada um que passa na nossa vida passa sozinho, pois cada pessoa é única, e nenhuma substitui outra. Cada um que passa na nossa vida passa sozinho, mas não vai só, nem nos deixa só. Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo. Há os que levam muito; mas não há os que não levam nada. Há os que deixam muito; mas não há os que não deixam nada. Esta é a maior responsabilidade da nossa vida e a prova evidente que duas almas não se encontram ao acaso."*

*Saint-Exupéry*

À minha mãe, a minha melhor amiga, a quem devo tudo que sou, por ter estado sempre ao meu lado, pelos valores que sempre me incutiu e pelo suporte incondicional.

Aos meus avós, pelos seus ensinamentos, pelo apoio que sempre me deram ao longo de toda a minha vida e por me ajudarem sempre a concretizar os meus sonhos.

Ao Dr. João Silveira, pela sua simpatia desde o primeiro dia, pela confiança demonstrada, pela disponibilidade, dedicação, paciência, apoio e compreensão, não só na realização desta dissertação, mas também ao longo de todo o meu curso. Pelas críticas e conselhos, mas sobretudo pelo estímulo e ajuda na concretização de todos os meus projetos. Obrigada por tudo que me ensinou e pela amizade e confiança que me proporcionou durante todo este tempo.

À Rosarinho, à Cecília e à Diana, grandes amigas e companheiras, pelas palavras de ânimo e incentivo nas horas mais difíceis e por estarem sempre presentes em todos os momentos da minha vida.

Ao Zé, pela compreensão, apoio e cumplicidade, por toda a paciência e carinho, por me aturar e valorizar tudo que sou no mínimo que faço.

Ao meu pai e a toda a minha restante família, amigos e professores que me acompanharam ao longo dos anos.

**Uma janela para o futuro: será a implantação percutânea da válvula aórtica uma alternativa para todos os doentes com estenose aórtica severa?**

**Autores:**

Catarina Carvalho Borges de Sousa Fernandes<sup>1</sup>

João António Brum da Silveira<sup>2</sup>

**Afiliação:**

1- Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar – Universidade do Porto

2- Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Cardiologia no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário do Porto

2- Professor Auxiliar Convidado de Cardiologia do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar – Universidade do Porto

**Correspondência:**

Catarina Carvalho Borges de Sousa Fernandes

**Morada:** Rua 9 de Julho N.º 89, Habitação 2.1B; 4425-435 Maia; Portugal

**E-mail:** catarinaborgesfernandes@gmail.com

**Número total de palavras de palavras do manuscrito (excluindo resumo, metodologia, tabelas e figuras): 7488. Número total de palavras do resumo: 232.**

## Índice

Dedicatória.....	2
Agradecimentos .....	3
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	6
Resumo .....	7
Abstract .....	7
Metodologia.....	9
Introdução .....	9
Seleção dos doentes e estratificação de risco .....	10
Cirurgia de substituição da válvula aórtica.....	13
Implantação percutânea da válvula aórtica .....	13
TAVI em doentes inoperáveis ou de alto risco cirúrgico.....	13
TAVI em doentes de risco cirúrgico intermédio.....	14
TAVI em doentes de baixo risco cirúrgico .....	18
Vias de Acesso.....	20
Tipos de válvulas .....	20
Medtronic CoreValve Evolut R.....	21
Edwards Sapien 3.....	22
Boston Scientific Lotus valve .....	23
Direct Flow Medical .....	24
Portico Valve St. Jude Medical.....	25
Symetis Acurate.....	25
JenaValve.....	26
Complicações associadas aos procedimentos de implantação da válvula aórtica .....	27
Eventos cerebrovasculares .....	27
Complicações vasculares relacionadas com o acesso .....	28
Distúrbios da condução e necessidade de implantação de <i>pacemaker</i> .....	29
Regurgitação paravalvular aórtica .....	30
Lesão renal aguda .....	31
Casos Especiais.....	32
Estenose aórtica em válvula bicúspide .....	32
Outros casos .....	32
Terapêutica antitrombótica adjuvante .....	32
Marcadores específicos de prognóstico .....	33
Durabilidade da prótese .....	33
Conclusões e desafios futuros.....	34
Referências .....	36

## Lista de Siglas e Abreviaturas

ACC – *American College of Cardiology*

AHA - *American Heart Association*

AIT – Acidente isquêmico transitório

AVA – Área valvular aórtica

AVC – Acidente vascular cerebral

BCRE - Bloqueio completo de ramo esquerdo

EA – Estenose Aórtica

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

ESC – *European Society of Cardiology*

FA – Fibrilhação auricular

FDA - *Food and Drug Administration*

FEVE - Fração de ejeção ventricular esquerda

GVMA – Gradiente valvular médio aórtico

IPM - Implantação de *pacemaker*

NHYA - *New York Heart Association*

RPVA – Regurgitação paravalvular aórtica

SAVR – *Surgical aortic valve replacement*

TAVI – *Transcatheter aortic valve replacement*

TC – Tomografia computadorizada

VA – Válvula aórtica

## Resumo

Com o aumento da esperança média de vida, a doença valvular cardíaca, em especial a estenose aórtica, tem-se tornado cada vez mais prevalente. A implantação percutânea da válvula aórtica tem emergido como uma tecnologia nova e transformadora para doentes com estenose aórtica severa. Esta alternativa terapêutica oferece um procedimento menos invasivo, em comparação com a cirurgia de substituição da válvula aórtica, tornando-se numa opção mais atrativa do ponto de vista do doente. Desde a introdução da implantação percutânea da válvula aórtica na prática clínica, o tratamento da estenose aórtica mudou drasticamente. No passado, a terapêutica médica com ou sem valvuloplastia aórtica por balão era a única opção para doentes inoperáveis. Mais recentemente, a implantação percutânea da válvula aórtica tornou-se o tratamento de escolha para estes doentes e a alternativa preferencial para doentes de alto risco cirúrgico. Múltiplos estudos têm documentado resultados favoráveis avaliando um vasto espectro de parâmetros, como taxas de sobrevivência e de ocorrência de eventos adversos, evolução sintomática, melhoria da qualidade de vida e necessidade de reinternamento. Atualmente, a implantação percutânea da válvula aórtica está aprovada como alternativa terapêutica para doentes de risco intermédio e é provável que, no futuro, esta técnica seja utilizada em candidatos cirúrgicos de baixo risco. O objetivo desta revisão é, precisamente, fornecer uma visão geral da evolução da substituição percutânea da válvula aórtica, da sua posição clínica atual e das suas possíveis indicações e aplicações futuras.

**Palavras-chave:** Estenose Valvular Aórtica; Cirurgia de Substituição da Válvula Aórtica; Substituição percutânea da válvula aórtica; Implantação Percutânea da Válvula Aórtica; Cardiologia; Válvula aórtica.

## Abstract

With increasing life expectancy, valvular heart disease, especially aortic stenosis, is becoming more prevalent. Transcatheter Aortic Valve Implantation has appeared as a novel and transformative technology for patients with severe aortic stenosis. This alternative therapy offers a less invasive procedure, in comparison to surgical aortic valve replacement, making it a more attractive option from the patient's perspective. Since the introduction of percutaneous aortic valve implantation in clinical practice, the treatment of aortic stenosis has changed dramatically. In the past, medical therapy, with or without aortic balloon valvuloplasty, was the only option for inoperable patients. More recently, percutaneous aortic valve implantation has become the

gold standard treatment for these patients and the preferred alternative for patients at high surgical risk. Multiple trials have documented favorable results evaluating a wide spectrum of parameters, such as survival and adverse events rates, symptomatic evolution, life quality improvement and need of readmission. Percutaneous aortic valve implantation is currently approved as an alternative treatment for intermediate-risk patients and it is likely that, in the future, this technique will be performed in low-risk surgical patients. The purpose of this review is, precisely, to provide an overview of the percutaneous aortic valve replacement evolution, its current clinical position and its future possible indications and applications.

**Key-words:** Aortic Valve Stenosis; Surgical Aortic Valve Replacement; Transcatheter Aortic Valve Implantation; Transcatheter Aortic Valve Replacement; Cardiology, Aortic Valve.



## Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, procedeu-se a uma análise da informação atualmente existente. A pesquisa bibliográfica foi efetuada na base de dados *Pubmed* com os termos de pesquisa “*transcatherer aortic valve replacement*” e “*transcatheter aortic valve implantation*”. Foram selecionados artigos escritos em inglês após leitura do respetivo *abstract*. Outros artigos foram acrescentados manualmente a partir das listas de referências de estudos e artigos incluídos na revisão.

## Introdução

A estenose aórtica (EA) é a doença valvular mais comum nos países desenvolvidos[1] com uma prevalência de cerca de 5% na população acima dos 75 anos[2], podendo atingir até 40% dos indivíduos com mais de 80 anos[3]. A calcificação valvular é a causa mais comum de EA, sendo a prevalência de doença valvular aórtica calcificada entre 25 a 29% em adultos com mais de 65 anos e 37% em indivíduos com mais de 75 anos [4]. Estima-se que até 1,3 milhões de indivíduos na Europa e cerca de 1 milhão nos Estados Unidos irão desenvolver EA grave sintomática em 2025 e que estes números duplicarão até 2050, paralelamente ao envelhecimento da população [1].

Os fatores de risco para o desenvolvimento de EA incluem anatomia bicúspide da válvula aórtica (VA) e doença cardíaca reumática (rara em países desenvolvidos), juntamente com os fatores de risco associados ao desenvolvimento de aterosclerose (como história familiar, dislipidémia, hipertensão, diabetes mellitus e tabagismo)[2]. Adicionalmente, os doentes expostos a radiação mediastínica e aqueles com doença renal crónica ou outros distúrbios do metabolismo do fosfato-cálcio apresentam um risco aumentado de desenvolverem a doença [2].

A EA apresenta-se com um longo período de latência seguido por uma rápida progressão dos sintomas após a sua instalação, resultando em altos níveis de morbilidade e mortalidade em doentes não tratados[4]. Após o início dos sintomas há uma redução acentuada na sobrevida, sendo que as taxas de mortalidade podem atingir os 50% a 1 ano nos grupos de doentes de alto risco com EA severa sintomática[5], e 50% aos 2 anos em todos os grupos de risco [2]. A sobrevivência mediana sem intervenção é de aproximadamente 5 anos após o início da angina, 3 anos após a ocorrência de síncope e 2 anos após a instalação da insuficiência cardíaca [4]. Apesar da fibrose e estenose progressivas, a maioria dos indivíduos permanece assintomática até à sexta ou sétima décadas de vida [4].

A substituição cirúrgica da válvula aórtica (SAVR – *surgical aortic valve replacement*) é o padrão de referência atual para o tratamento da EA, sendo que até há pouco tempo esta era a única terapêutica que demonstrava prolongar a sobrevivência dos doentes e permitir um alívio dos sintomas. Apesar disso, como resultado da idade e do elevado risco cirúrgico, das comorbilidades ou mesmo da opção pessoal, uma proporção importante de doentes idosos não é encaminhada para cirurgia[5]. Deste modo, a introdução da substituição percutânea da válvula aórtica (TAVI - *transcatheter aortic valve implantation*), em 2002[6], iniciou uma mudança de paradigma no tratamento de doentes com EA grave e sintomática.

Na presente revisão, discutiremos as indicações, contraindicações e as complicações mais frequentes dos tratamentos atualmente disponíveis para a EA severa, com especial ênfase nos avanços tecnológicos recentes da implantação percutânea da VA.

## Seleção dos doentes e estratificação de risco

Com base na sua experiência inicial e nos resultados de grandes registos observacionais e ensaios clínicos randomizados, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e a *American Heart Association* (AHA), em colaboração com o Colégio Americano de Cardiologia (ACC) forneceram diretrizes práticas para o tratamento da EA grave sintomática e para o uso selecionado da TAVI.[7, 8]. A tabela 1 resume as recomendações americanas e europeias mais importantes e destaca suas diferenças.

Table 1: Comparison between the European and American guidelines on transcatheter aortic valve implantation.				
	Guidelines	Class	Level	Comments
ESC/ EACTS (2012)	TAVI is indicated in patients with severe symptomatic aortic stenosis fulfilling the following criteria: 1. Patient not suitable for aortic valve replacement as assessed by a 'heart team'. 2. Improvement of quality of life likely. 3. Life expectancy >1 year.	I	B	In the European guidelines, the indication for TAVI is entirely based on the evaluation of the heart team.
	TAVI should be considered in high-risk patients with severe aortic stenosis who may still be suitable for surgery, but in whom TAVI is favoured by a 'heart team' based on the individual risk profile and anatomic suitability.	IIa	B	
AHA/ACC (2014)	TAVR is recommended in patients with severe aortic stenosis and the following characteristics: 1. Prohibitive surgical risk. 2. Predicted post-TAVR survival >1 year.	I	B	In the American guidelines the surgical risk is defined according to a new risk assessment algorithm combining STS PROM, frailty, major organ system dysfunction, and procedure-specific impediments.
	TAVR is a reasonable alternative to surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis who have high surgical risk.			
	TAVR is not recommended in patients in whom existing comorbidities would preclude the expected benefit from correction of aortic stenosis.			
ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; EACTS = European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC = European College of Cardiology; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; TAVR = transcatheter aortic valve replacement				

**Tabela 1.** Comparação entre as recomendações americanas e europeias para o tratamento da EA severa sintomática. Retirado de: *Wenaweser et al.*(2016) [2]

Ambas as diretrizes recomendam um processo de decisão colaborativo para doentes com EA sintomática. O conhecimento e a experiência da “*Heart Team*”, constituída por de cardiologistas de intervenção, cirurgiões cardíacos e outros especialistas, ajudam a determinar a abordagem de tratamento mais eficaz. A análise cuidadosa da anatomia, avaliada sobretudo

através de ecocardiografia e tomografia computadorizada (TC), não só fornece informações importantes sobre a via de acesso, mas também sobre a anatomia valvular individual, como o grau e a distribuição da calcificação, a anatomia dos folhetos e as dimensões do complexo valvular aórtico.[9] Este processo de decisão colaborativo encontra-se esquematizado na Figura 1.

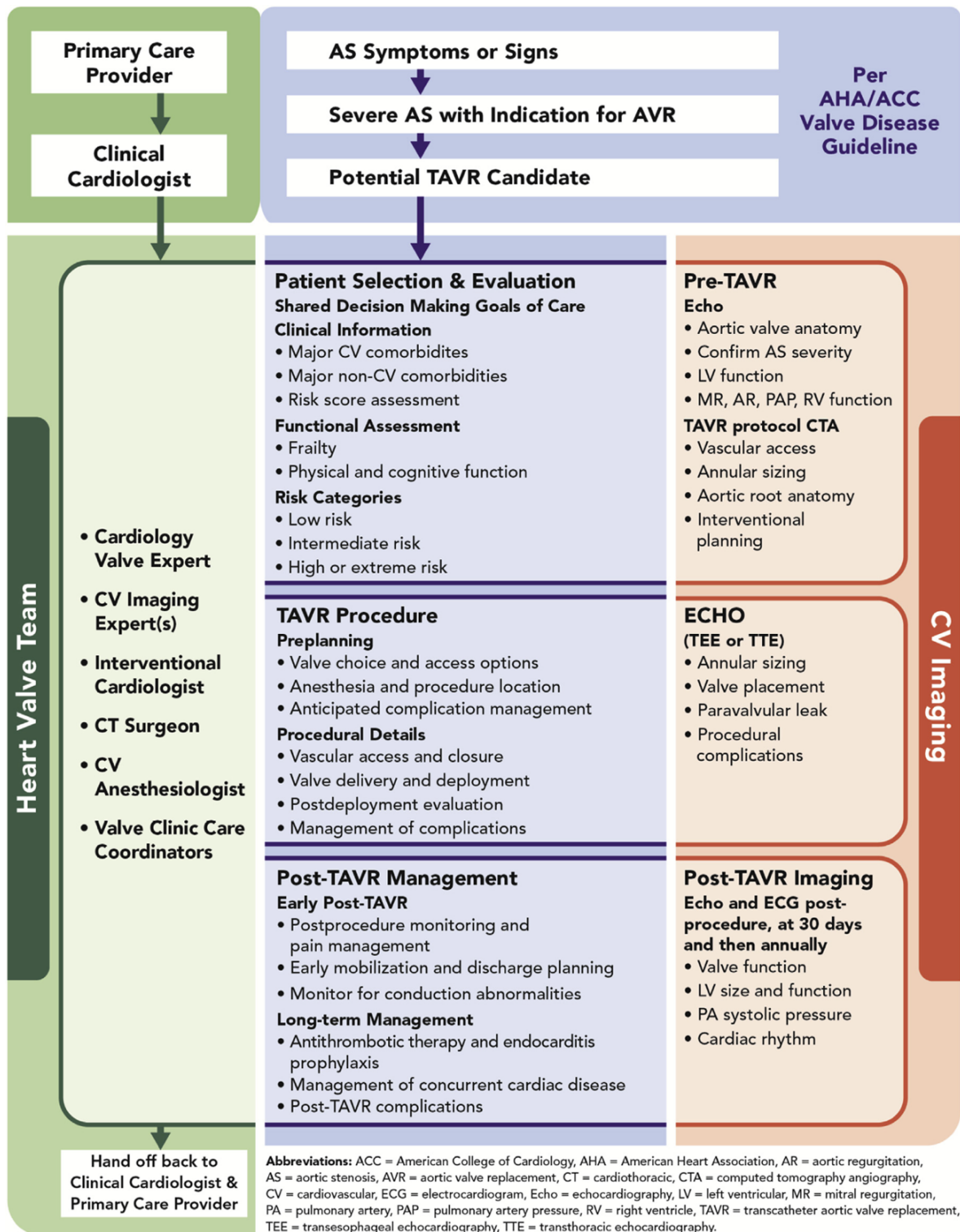
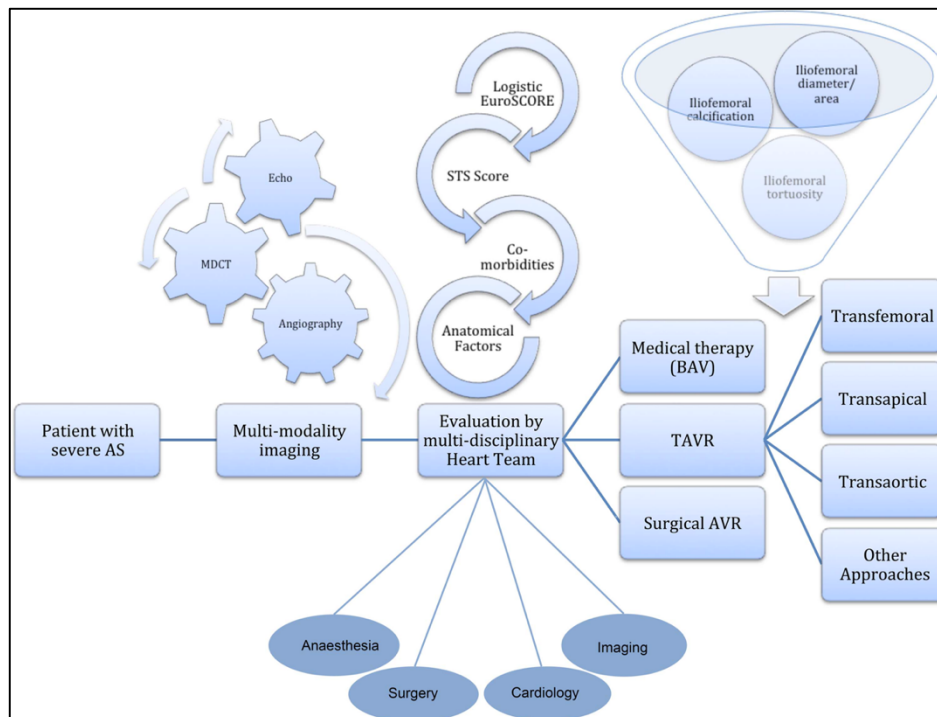


Figura 1. Avaliação do doente com EA elegível para TAVI. Retirado de: Otto et al. (2017) [10]

Apesar de ainda não terem sido validados para doentes submetidos a TAVI, mas pelo facto de não existirem *scores* de risco específicos para este procedimento, os algoritmos de pontuação de risco cirúrgico (*EuroScore II*, *STS PROM*[11, 12]) são utilizados para a seleção de doentes e para a estimativa dos resultados clínicos a curto prazo. A estes algoritmos são acrescentadas algumas outras variáveis, como determinadas comorbilidade significativas (Tabela 2). A avaliação e a gestão dos doentes com EA severa sintomática encontram-se esquematizadas na Figura 2

	<b>Low Risk</b> (must meet ALL criteria in this column)	<b>Intermediate Risk</b> (any 1 criterion in this column)	<b>High Risk</b> (any 1 criterion in this column)	<b>Prohibitive Risk</b> (any 1 criterion in this column)
<b>STS PROM</b>	< 4% <b>AND</b>	4-8% <b>OR</b>	> 8% <b>OR</b>	Predicted risk with surgery of death or major morbidity (all- cause) >50% at 1y <b>OR</b>
<b>Frailty</b>	None <b>AND</b>	1 Index (mild) <b>OR</b>	2 Indices (moderate to severe) <b>OR</b>	
<b>Major organ system compromise not to be improved postoperatively</b>	None <b>AND</b>	1 Organ system <b>OR</b>	No more than 2 Organ systems	3 Organ systems <b>OR</b> Severe procedure-specific impediment
<b>Procedure-specific impediment</b>	None	Possible procedure-specific impediment	Possible procedure-specific impediment	

**Tabela 2.** Avaliação do risco cirúrgico combinando. Adaptado de: *Nishimura et al. (2014)* [13].



**Figura 2:** Processo de avaliação e manejo de um doente com EA sintomática grave. Retirado de: *Agarwal et al. (2015)* [14]

## Cirurgia de substituição da válvula aórtica

Em doentes selecionados e em centros experientes, os resultados de SAVR são geralmente excelentes no tratamento da EA severa, com melhoria da morbidade e da mortalidade em comparação com a terapêutica médica. Porém, através de um método invasivo, associado a um risco significativo e a um tempo de recuperação considerável. Adicionalmente, dado que a SAVR confere um risco entre 5 a 10% de eventos adversos graves e até 20% de mortalidade a 1 ano [4], e visto que a EA afeta sobretudo indivíduos idosos, muitos deles com comorbilidades, um grande número de doentes não é referenciado para tal.

## Implantação percutânea da válvula aórtica

### TAVI em doentes inoperáveis ou de alto risco cirúrgico

De acordo com as *guidelines* europeias, da AHA e da ACC, a TAVI é uma indicação classe I para doentes sintomáticos com EA severa que não são candidatos a cirurgia. A evidência clínica baseou-se nos resultados do estudo randomizado *PARTNER 1B*[15] que demonstrou uma redução absoluta de 20% na mortalidade por qualquer causa: de 50,7% com tratamento médico padrão para 30,7% com a TAVI, sendo que o efeito persistiu após 5 anos de *follow-up* (TAVI 71,8% vs terapêutica médica *standard* 93,6%), sem evidência de deterioração valvular. Estes resultados levaram a uma rápida aprovação da TAVI com a válvula *Sapien* por parte da *Food and Drug Administration* (FDA), neste cenário clínico.[1] Assim, a TAVI tornou-se o *gold standard* para doentes inoperáveis. [1, 4]

Em doentes com EA e alto risco de mortalidade ou de complicações após a cirurgia, as *guidelines* recomendam que a TAVI seja a alternativa à cirurgia convencional de substituição da VA (indicação classe IIa). A evidência clínica para esta recomendação tem por base dois estudos: o *PARTNER 1A*[16] e o *Medtronic Corevalve Pivot Trial*[17] para doentes de alto risco. No estudo *PARTNER 1A*[16], a TAVI demonstrou ser não inferior à cirurgia após 1 ano, não se demonstrando diferenças na mortalidade por qualquer causa (TAVI 24,2% vs SAVR 26,8%) e, mais uma vez, estes resultados mantiveram-se ao longo dos 5 anos de *follow-up* (TAVI 67,8% vs SAVR 62,4%)[18]. Os resultados do estudo *Medtronic Corevalve Pivot Trial* para doentes de alto risco mostraram que a TAVI estava associada a um benefício na mortalidade a 1 ano por qualquer causa (TAVI 14,2% vs SAVR 19,1%), que se manteve aos 2 anos de *follow-up* (TAVI 22,2% vs SAVR 28,6%). Durante o período de 3 anos de *follow-up*, a morte ou o acidente vascular cerebral (AVC) continuaram a ser inferiores com a o uso da TAVI quando comparado com SAVR (37% vs 47%). Verificaram-se menos eventos adversos individuais com TAVI, incluindo morte (33% vs 39%),

AVC (13% vs 19,0%) e eventos adversos *major* cardiovasculares ou cerebrovasculares (40% vs 48%). Não houve evidência clínica de trombose valvular em nenhum dos grupos. Os doentes com TAVI apresentaram menor gradiente valvular médio aórtico (GVMA), maior área valvular aórtica (AVA) e menor incompatibilidade doente-prótese (todos  $p < 0,001$ ), no entanto, verificou-se uma maior regurgitação paravalvular aórtica (RPVA) à data da alta, que diminuiu ao fim de 1 ano [17, 19]. Assim, foi demonstrado que a TAVI produziu um benefício clínico sustentado quando comparada com a cirurgia, sem diferenças na deterioração da estrutura valvular. Esta evidência veio apoiar o uso da TAVI com prótese autoexpansível como tratamento de escolha em doentes de alto risco para cirurgia.[1]

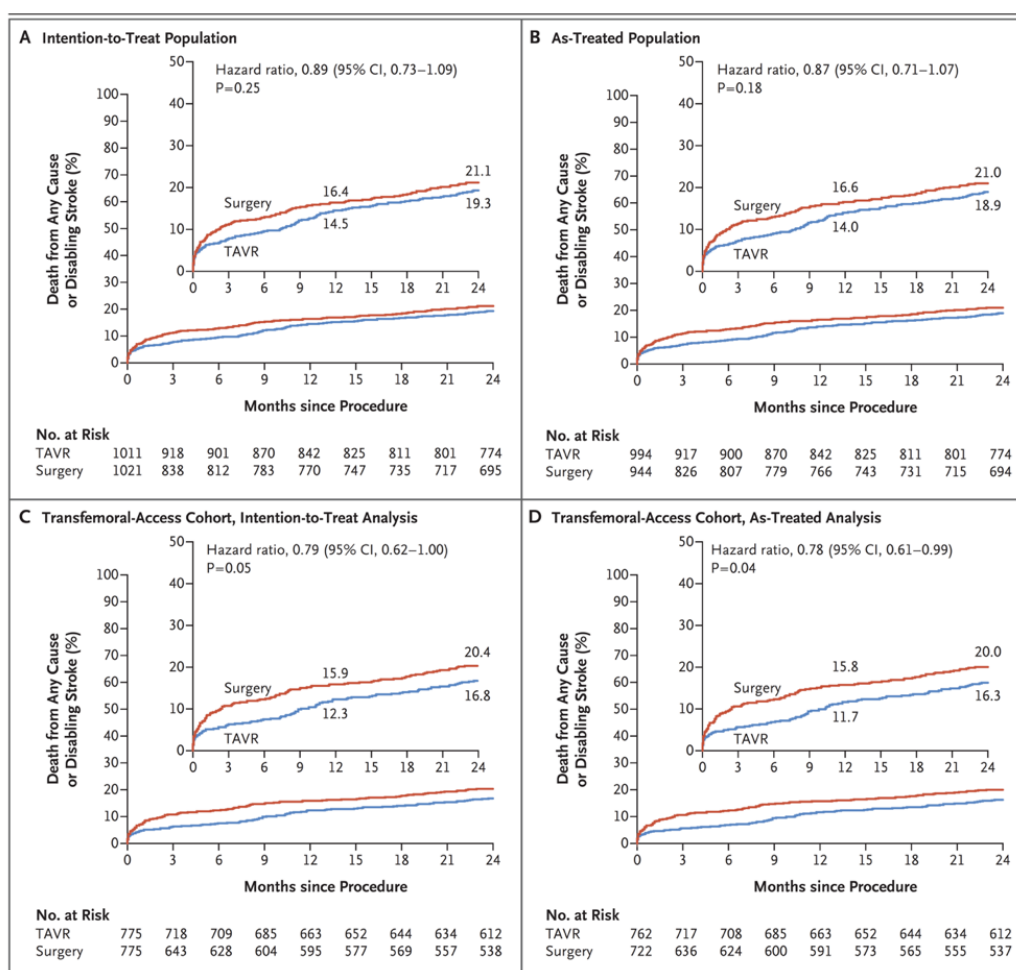
Outro estudo, de *Herrmann et al.*[20], que avaliou um grupo de doentes inoperáveis ou de alto risco cirúrgico submetidos a TAVI com a válvula *SAPIEN 3*, apresentou taxas de sobrevivência a 1 ano de 87% no grupo de doentes de alto risco e 82% no grupo de doentes não candidatos a cirurgia. Não se verificou RPVA e observou-se uma diminuição significativa da sintomatologia, sendo que dos 90% de doentes que inicialmente apresentavam classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), apenas 8% mantiveram os sintomas ao fim de um ano, verificando-se, concomitantemente, melhorias significativas na qualidade de vida. Estes dados representam uma melhoria significativa nos resultados, em comparação com o estudo *PARTNER* inicial.[19]

O registo *FRANCE-2*[21] representa a maior base de dados disponível sobre os resultados tardios da TAVI em doentes de alto risco cirúrgico. A mortalidade por qualquer causa aos 3 anos foi de 42% e a mortalidade cardiovascular de 18%. Os preditores multivariados de mortalidade por todas as causas aos 3 anos foram o sexo masculino, o baixo índice de massa corporal, a fibrilhação auricular (FA), a diálise, a classe funcional III ou IV da NYHA, a abordagem transapical ou subclávia (vs abordagem transfemoral), a necessidade de implantação de *pacemaker* (IPM) e a RPVA grau  $\geq 2$  em 4. A mortalidade tardia esteve em grande parte relacionada com causas não cardíacas e o desempenho das válvulas permaneceu estável ao longo do tempo.

### **TAVI em doentes de risco cirúrgico intermédio**

Apesar de a TAVI já ser uma alternativa aceite para doentes com EA severa que não são candidatos a cirurgia ou que se apresentam com elevado risco cirúrgico, não são tão conhecidos os resultados comparativos entre TARV e SAVR no grupo de doentes com EA que se encontram num nível mais baixo de risco cirúrgico.[22]

Foram recentemente publicados dois estudos relativamente aos doentes de risco cirúrgico intermédio. No estudo *PARTNER 2* [23], que avaliou a performance do dispositivo de nova geração - a válvula *SAPIEN 3*, a TAVI foi similar à SAVR no que respeita à mortalidade e à ocorrência de AVC incapacitante. Aos 2 anos, a taxa de eventos adversos foi de 19,3% no grupo tratado com TAVI e 21,1% no grupo tratado cirurgicamente. As taxas de mortalidade por qualquer causa e de AVC incapacitante no grupo submetido a TAVI foram de 16,7% e 6,2%, respetivamente, vs 18,0% e 6,4% no grupo submetido a cirurgia. Quando a coorte de acesso transfemorais foi estudada separadamente, a TAVI apresentou taxas mais baixas de mortalidade por qualquer causa e de AVC incapacitante do que a SAVR. Contudo, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos na coorte de acesso transtorácico. Adicionalmente, a TAVI resultou em AVAs superiores às obtidas com a cirurgia e apresentou taxas inferiores de lesão renal aguda (1,3% vs 3,1%), de hemorragia grave (10,4% vs 43,4%) e de FA *de novo* (9,1% vs 26,4%). Já a cirurgia exibiu menores complicações vasculares *major* e menor RPVA. A necessidade de IPM nos primeiros 30 dias após o procedimento não apresentou diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos. Verificou-se uma redução significativa da sintomatologia para classes II ou I da NYHA, 30 dias após o procedimento, quer no grupo da TAVI quer no grupo da SAVR, e esta classe manteve-se após 2 anos de *follow-up*. Os doentes submetidos a TAVI apresentaram menores períodos de internamento em unidades de cuidados intensivos comparativamente com o grupo submetido a SAVR (em média, 2 dias vs 4 dias), assim como menores índices de hospitalização [23]. No que concerne aos resultados hemodinâmicos aos 30 dias, em ambos os procedimentos a AVA e a FEVE aumentaram significativamente, enquanto que os GVMAs diminuíram de forma expressiva. Estas alterações mantiveram-se ao longo de 2 anos de *follow-up*. As melhorias na AVA e nos GVMAs foram significativamente superiores após TAVI do que após cirurgia. A frequência e a severidade da RPVA foram maiores com a TAVI do que com a SAVR, sendo que no grupo submetido a TAVI, a RPVA ligeira foi observada em 22,5% dos doentes e a moderada a severa em 3,7%. Os doentes com RPVA aos 30 dias apresentam maior mortalidade aos 2 anos de *follow-up*, comparativamente com os doentes sem RPVA.

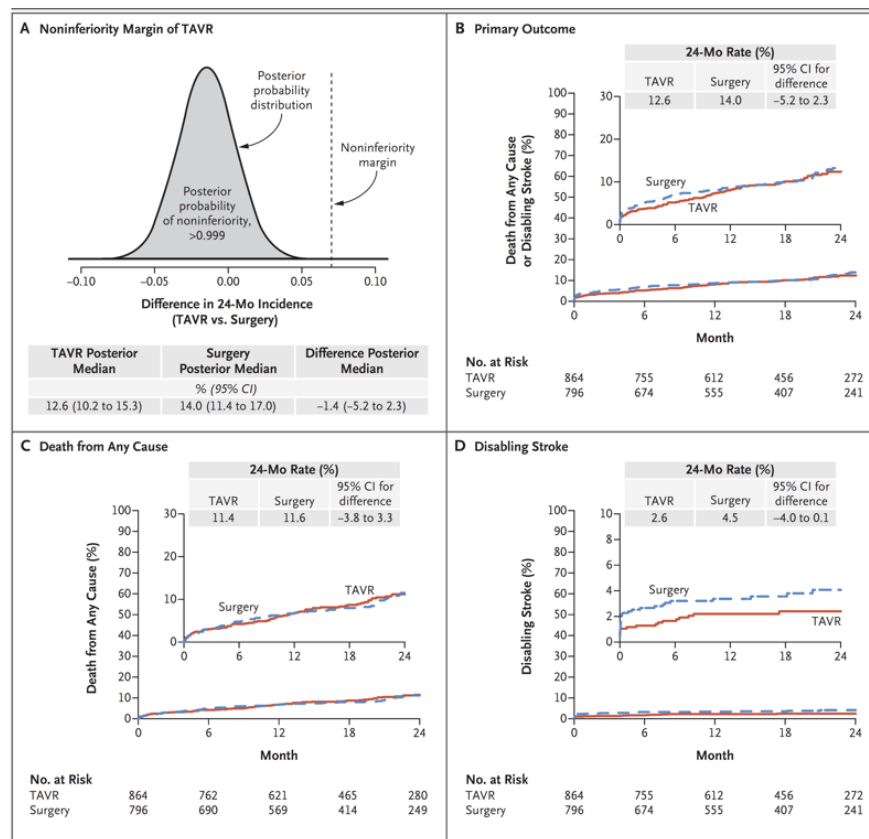


**Figura 3:** Resultados do estudo *PARTNER 2*. Retirado de *Leon et al.* (2016) [23]

O estudo randomizado *SURTAVAL*[22] teve como objetivo comparar a segurança e a eficácia da TAVI, realizada com prótese valvular autoexpansível, com a SAVR, em doentes que foram considerados de risco intermédio para cirurgia. Aos 24 meses, a taxa de mortalidade foi de 12,4% no grupo submetido a TAVI e 14,0% no grupo submetido a cirurgia. As taxas de AVC incapacitante não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, mas verificou-se uma incidência inferior aos 24 meses, no grupo submetido a TAVI. A cirurgia esteve associada a taxas mais elevadas de lesão renal aguda (4,4% vs 1,7%), FA *de novo* (43,4% vs 12,9%) e necessidade transfusional (41,1% vs 12,5%), enquanto que a TAVI apresentou taxas mais elevadas de complicações vasculares *major* (6,0% vs 1%), regurgitação aórtica residual e necessidade de IPM (26,9% vs 6,6% - sem prejuízo na mortalidade aos 24 meses). Ainda assim, a TAVI apresentou melhores resultados hemodinâmicos com GVMAs mais baixos e AVAs superiores quando comparada com a cirurgia. A RPVA moderada ou severa foi mais comum no grupo submetido a TAVI, na análise a um ano (5,3% vs 0,6%). Aos 24 meses não se verificou deterioração da estrutura valvular em nenhum dos grupos. No que concerne aos objetivos



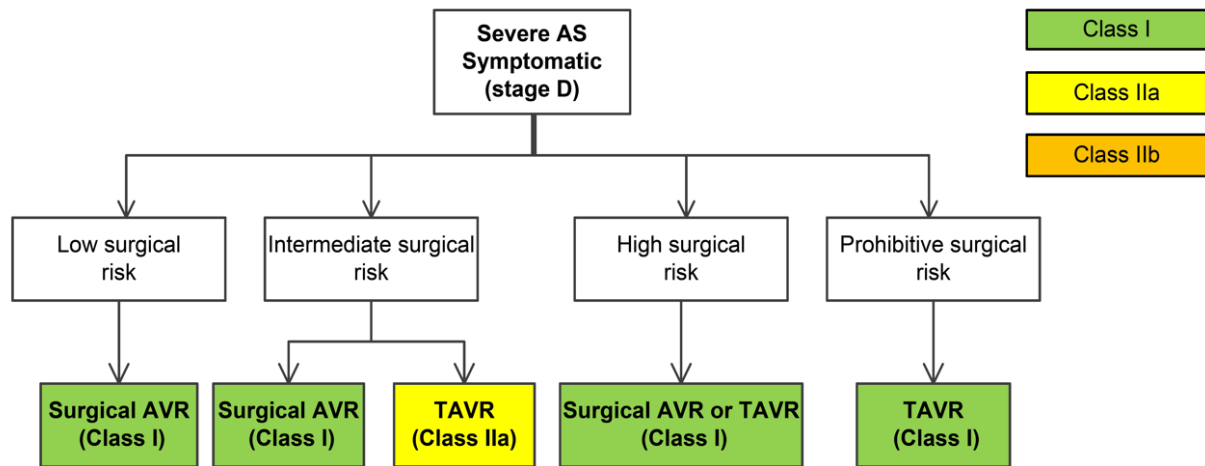
secundários deste estudo, verificou-se uma melhoria dos sintomas de acordo com a escala da NYHA, em ambos os grupos, que se manteve durante o período de 24 meses de *follow-up*. A qualidade de vida, avaliada pela escala do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, melhorou significativamente ao longo dos 24 meses de *follow-up*, sendo que o grupo submetido a TAVI apresentou uma melhoria superior ao fim do 1º mês, comparativamente com o grupo submetido a cirurgia.



**Figura 4:** Resultados do estudo SURTAVI. Retirado de *Reardon et al.* (2017) [22]

O estudo observacional *SAPIEN 3*[24] comparou os resultados do tratamento com TAVI (com a válvula *SAPIEN 3*) versus SAVR, em doentes de risco intermédio. A mortalidade por todas as causas foi de 7,4% (6,5% no subgrupo transfemoral), a taxa de AVC incapacitante foi de 2%, a necessidade de reintervenção de 1% e a RPVA moderada a severa de 2%. Assim, no que concerne à mortalidade, AVC e regurgitação aórtica moderada ou grave, a TAVI demonstrou-se não inferior e até superior à SAVR, sendo que os autores sugerem a TAVI como tratamento alternativo em doentes com risco cirúrgico intermédio.

Assim, e com base em toda a esta evidência, as diretrizes foram atualizadas, como se pode observar na Figura 5, e a TAVI foi aprovada como alternativa terapêutica para doentes de risco intermédio (recomendação classe IIa, nível de evidência B).



**Figura 5:** Escolha entre TAVI e SAVR em doentes com EA severa e sintomática. Retirado de *Nishimura et al.* (2017) [25]

### TAVI em doentes de baixo risco cirúrgico

No que concerne aos doentes com baixo risco cirúrgico, é sabido que o atual desempenho *off-label* da TAVI em doentes de baixo risco constitui uma proporção significativa da prática atual.[19]

O estudo *NOTION*[26] é um ensaio clínico randomizado que comparou a TAVI, com válvula autoexpansível *CoreValve*, versus SAVR em coortes de doentes de todos os perfis de risco cirúrgico, sendo que a maioria deles (81,8%) foi considerada de baixo risco. Aos 2 anos, não se verificou diferença na mortalidade por qualquer causa (8,0% vs 9,8%) ou morte de causa cardiovascular (6,5% vs 9,1%) entre o grupo submetido a TAVI e o grupo submetido a SAVR. Os resultados para todas as causas de morte, AVC ou enfarte agudo do miocárdio (EAM) também foram semelhantes (16% vs 19%). Os doentes submetidos a TAVI apresentaram um aumento superior da AVA, mas necessitaram de IPM com mais frequência, apresentaram mais RPVA e pior classe funcional da NYHA ao fim de 1 ano. Os doentes tratados com SAVR apresentaram mais hemorragia grave ou potencialmente fatal, choque cardiogénico, lesão renal aguda e FA *de novo*. Embora este seja um estudo com baixo poder estatístico, é notável que não houve diferença estatisticamente significativa no que respeita à mortalidade por qualquer causa ou AVC incapacitante, para os grupos TAVI e SAVR nos doentes de baixo risco (15% vs 17%) ou de risco intermédio (21% vs 27%).

Em contraste, o estudo *OBSERVANT*[27], uma análise de tendência com doentes de baixo risco, mostrou melhores resultados aos 3 anos com a SAVR do que com a TAVI, no que concerne à sobrevivência (83% vs 72%) e à ausência de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos (81% vs 67%). Apesar disso, taxas de mortalidade a 1 ano após TAVI foram muito superiores às obtidas no estudo *NOTION* (11,4% vs 4,9% no *NOTION*). Isto pode ser explicado pelo facto do *OBSERVANT* se tratar de um estudo não randomizado e baseado apenas em registos, o que acarreta muitas limitações.

Dois outros estudos estão atualmente a analisar o papel de TAVI em comparação com SAVR no tratamento de doentes sintomáticos com EA grave e de baixo risco cirúrgico. O estudo *PARTNER 3* foi projetado para estabelecer a segurança e eficácia da válvula cardíaca transcáteter *Edwards SAPIEN 3* em doentes com EA grave e sintomática de baixo risco cirúrgico. O estudo randomizado *Medtronic* de substituição da VA via transcáteter em doentes de baixo risco cirúrgico tem como objetivo demonstrar que a segurança e a eficácia do sistema *Medtronic* TAVI, com a válvula *Evolut R*, medido pelas taxas de mortalidade por todas as causas e de AVC incapacitante, aos 2 anos, são não inferiores às da SAVR convencional no tratamento de EA grave em doentes de baixo risco cirúrgico. [1]

Numa meta-análise dos quatro ensaios publicados da TAVI em doente de alto risco (*PARTNER 1A*, *US Core Valve High Risk*), risco intermediário (*PARTNER 2A*) e baixo risco (*NOTION*), *Siontis et al*[28] relataram uma redução relativa de 13% no risco de mortalidade a 2 anos com a TAVI, observada ao longo de todo o espectro de doentes de baixo a alto risco cirúrgico, que receberam válvula autoexpansível ou expansível por balão. Esta diminuição foi particularmente pronunciada no subgrupo transfemoral e em mulheres.

Apesar destes resultados, são muitas as questões que se colocam sobre a utilização da TAVI em doentes de baixo risco cirúrgico. Estas preocupações, sobretudo sobre o desempenho hemodinâmico a longo prazo da TAVI neste grupo de doentes, são em parte atenuadas pelos resultados ecocardiográficos favoráveis a médio e longo prazo verificados em vários estudos. O acompanhamento ecocardiográfico aos 5 anos após TAVI com a válvula *Sapien* no estudo *PARTNER 1*[18] mostrou não haver alterações na AVA, no GVMA ou na regurgitação aórtica, verificando-se até diminuições significativas no pico de velocidade da VA, na velocidade no trato de saída do ventrículo esquerdo e no seu índice de massa.

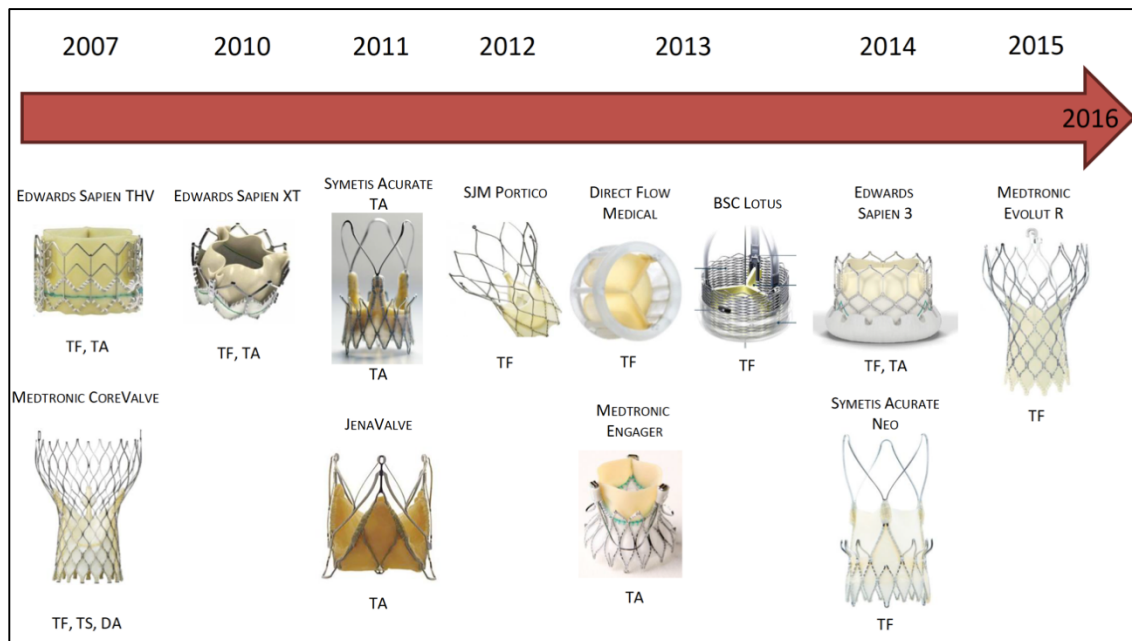
## **Vias de Acesso**

Ao longo dos anos o procedimento da TAVI foi sendo simplificado: o que antes era uma complicada e exigente abordagem femoral anterógrada através da veia femoral e punção trans-septal, passou a ser feito através um acesso retrógrado usando a artéria femoral comum. Além disso, foram introduzidas vias alternativas de acesso através do ápex do ventrículo esquerdo (transapical), da artéria subclávia ou braquial (trans-subclaviana), da artéria carótida (transcarótida) ou de um acesso direto da aorta (através da aorta ascendente)[29]. A via transfemoral, contudo, é considerada a menos invasiva, uma vez que o procedimento pode ser realizado com o doente consciente, apenas com anestesia local e sedação leve. Esta via tem sido a adotada na maioria dos centros como via de acesso preferencial, sendo que, apenas no caso de doença arterial periférica marcada com calcificação vascular significativa ou tortuosidade, são consideradas e avaliadas vias alternativas de acesso.[2]

## **Tipos de válvulas**

Desde a experiência inicial, as próteses e os respectivos catetêres de entrega utilizados na TAVI foram modificados e adaptados para reduzir o risco de complicações. Enquanto que os procedimentos iniciais de TAVI eram realizados com catetêres de grande calibre que requerem dimensões vasculares periféricas de pelo menos 8 mm de diâmetro, os dispositivos TAVI de nova geração foram minimizados e utilizam uma bainha de distribuição que requer um lúmen de vaso de apenas 5-6 mm. A redução nas dimensões do catéter de entrega traduziu-se numa diminuição marcada das complicações vasculares relacionadas com o acesso e complicações hemorrágicas, permitindo melhores resultados clínicos[2].

No que concerne à concepção da prótese em si, ao longo do tempo as alterações centraram-se na minimização da RPVA e dos distúrbios de condução, mantendo as propriedades hemodinâmicas favoráveis consideradas superiores às das válvulas cirúrgicas[2]. A evolução do desenvolvimento das válvulas ao longo dos anos pode ser observada na Figura 6.

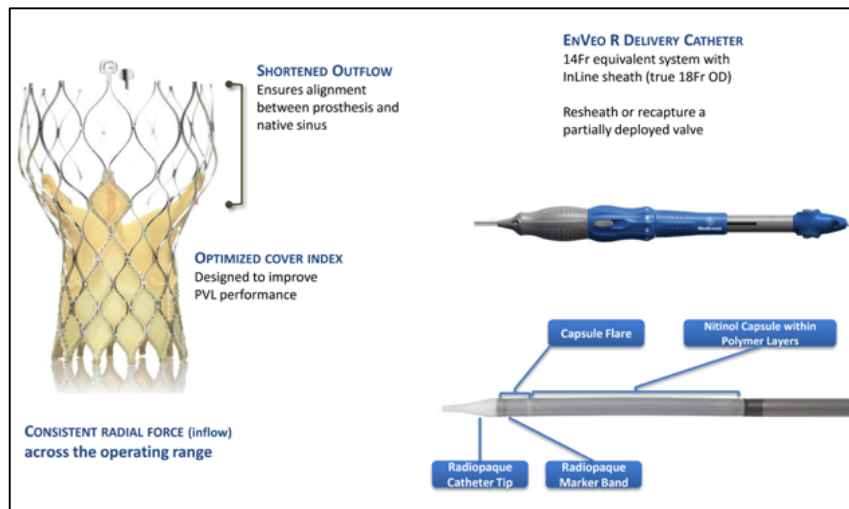


**Figura 6:** Evolução temporal dos diferentes dispositivos valvulares aprovados entre 2002 e 2016. Retirado de: Windecker (2016)[30]

A válvula hipoteticamente ideal para a TAVI deveria apresentar um perfil pequeno e um risco mínimo de RPVA e ser totalmente reposicionável e recapturável. Neste sentido, uma geração mais recente de dispositivos comercialmente disponíveis tem conseguido, de alguma forma, atingir estes objetivos.[3]

### **Medtronic CoreValve Evolut R**

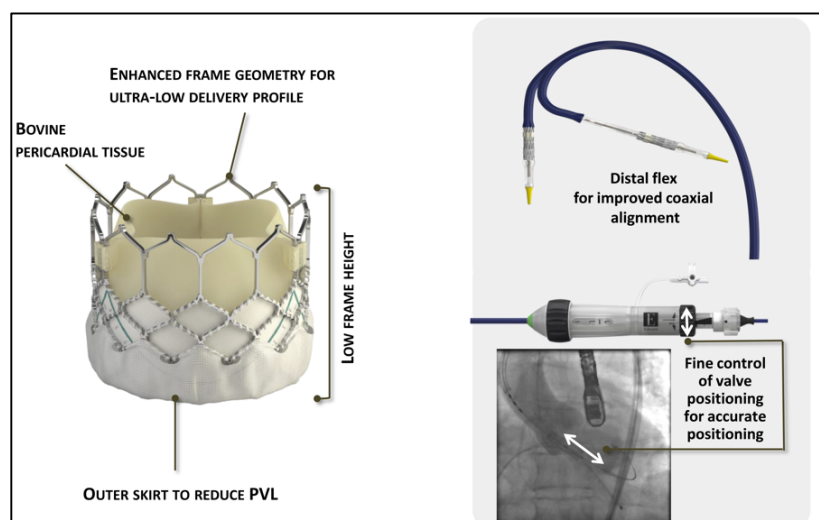
A válvula *Medtronic Evolut R* representa a geração atualizada da *Medtronic CoreValve*. A prótese *Evolut R* manteve as principais características da sua antecessora, como a estrutura do *stent* autoexpansível de Nitinol e a válvula de tecido de pericárdio porcino na posição supra-anular. A estrutura foi adaptada com uma redução de 10% da parte de saída, mantendo a altura inicial da manga de vedação para minimizar a RPVA. A bioprótese é integrada numa bainha de distribuição (14 F interno, com um verdadeiro diâmetro externo de 18F), permitindo a implantação direta da válvula sem uma bainha adicional. A válvula *Evolut R* é recapturável e parcialmente reposicionável no caso de mau posicionamento[31], sendo que o seu *design* pode ser observado na Figura 7.



**Figura 7:** Válvula Medtronic CoreValve Evolut R e respetivo dispositivo de entrega. Retirado de: Windecker (2016) [30]

### Edwards Sapien 3

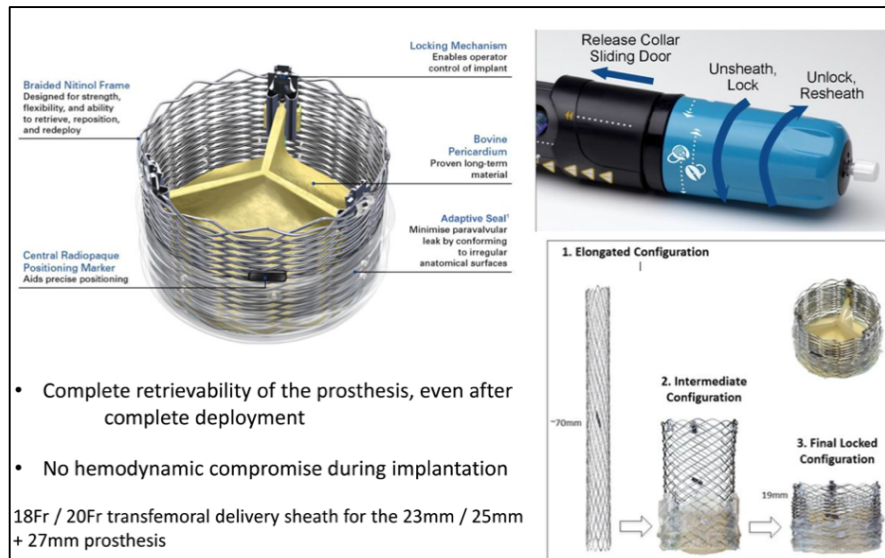
A terceira geração da bioprótese da *Edwards Sapien* trata-se de uma válvula expansível por balão que inclui um *stent* com uma nova e reformulada estrutura de cromo e cobalto, concebida para aumentar a resistência radial e para minimizar ainda mais o perfil da prótese colapsada durante a sua entrega. A parte inferior da estrutura do *stent* é coberta, tal como a válvula anterior, mas inclui uma manga exterior adicional feita de politereflato de etileno para reduzir o risco de regurgitação paravalvular (RPVA moderada a grave de 1,3% vs 5,3% com as válvulas anteriores[32]). A *Sapien 3* utiliza valvas de tecido pericárdico bovino e é entregue através de uma bainha expansível de 14 ou 16 F[32], tal como podemos observar na Figura 8. Com a utilização desta válvula verificou-se, contudo, uma taxa ligeiramente mais alta de necessidade de IPM permanente (17,0% vs 11,0%[32]).



**Figura 8:** Válvula Edwards Sapien 3 e respetivo dispositivo de entrega. Retirado de: Windecker (2016) [30]

### ***Boston Scientific Lotus valve***

O sistema *Lotus* autoexpansível totalmente reposicionável consiste numa válvula de tecido pericárdico bovino anexada a uma estrutura de nitinol trançada, tal como pode ser observado na Figura 9. O sistema *Lotus* requer uma bainha de entrega de 18 ou 20 F para os tamanhos de prótese de 23 mm ou 25 mm e 27 mm, respetivamente. Durante a implantação mecânica da válvula, a prótese encurta-se e dilata-se radialmente para acomodar totalmente o anel aórtico. Uma manga vedante é anexada à parte inferior da estrutura do *stent* para minimizar a RPVA [33]. Esta válvula tem apresentado ótimos resultados[34] (implantada com sucesso em 99% dos casos), com bons GVMA pós-TAVI (média de 11mmHg) , boas AVAs (média 1,6cm<sup>2</sup>) e poucas complicações (morte 1,8%, conversão para esternotomia 1,3%, AVC 3,9%, lesão vascular relacionada com o acesso 7,0%, lesão renal aguda 7,9%, e regurgitação aórtica severa a moderada 0,8%), à exceção da necessidade de IPM que se mantém significativa (32%). No estudo *REPRISE II*[35] que utilizou a válvula *LOTUS*, as taxas de mortalidade a um 1 ano por qualquer causa, AVC incapacitante e hemorragia grave foram, respetivamente, 11%, 3,4% e 5,9%. Esta válvula apresentou, ainda, excelentes resultados hemodinâmicos, com uma diminuição significativa e sustentada da classe funcional da NYHA, no que respeita à sintomatologia dos doentes. O recente estudo *REPRISE III*[36], que comparou a válvula *Lotus* com a as válvulas *Medtronic CoreValve* de primeira geração e a *Evolut R*, demonstrou a não inferioridade do sistema *Lotus* no que concerne à ocorrência de eventos adversos (mortalidade por qualquer causa, AVC, hemorragia *major*, lesão renal aguda grau 2/3 e complicações vasculares *major*) aos 30 dias (19,0% *Lotus* vs 16,2% *Medtronic CoreValve*) e a 1 ano (30,7% *Lotus* vs 30,2% *Medtronic CoreValve*). Apesar destes resultados, a necessidade de IPM aos 30 dias foi muito superior com o sistema *Lotus* (35,5% vs 19,6%). Não obstante, esta válvula apresentou melhores taxas de mortalidade, de AVC incapacitante e de RPVA moderada a severa, a 1 ano (16,4% vs 28,6%) e menores taxas de RPVA (2,0% vs 11,1%) e AVC (3,6% vs 7,1%). A estrutura valvular pode ser observada na Figura 9.



**Figura 9:** Válvula BSC LOTUS e respetivo dispositivo de entrega. Retirado de: Windecker (2016)[30]

### Direct Flow Medical

O sistema TAVI da *Direct Flow Medical* (DFM) é um sistema autoexpansível e inclui uma válvula de pericárdio bovino montada dentro de uma armação não metálica e insuflável, como se pode observar na Figura 10. A prótese DFM é totalmente reposicionável e recapturável, sendo implantada de forma gradual. Depois de insuflar o anel ventricular e puxar a válvula para uma posição intra-anular ótima, o anel aórtico é insuflado e fixado por meio do enchimento de polímero dos anéis. A segurança e viabilidade desta prótese, que cursa em 99% dos doentes com RPVA inferior a moderada, foi demonstrada em uma pequena coorte de doentes.[37]

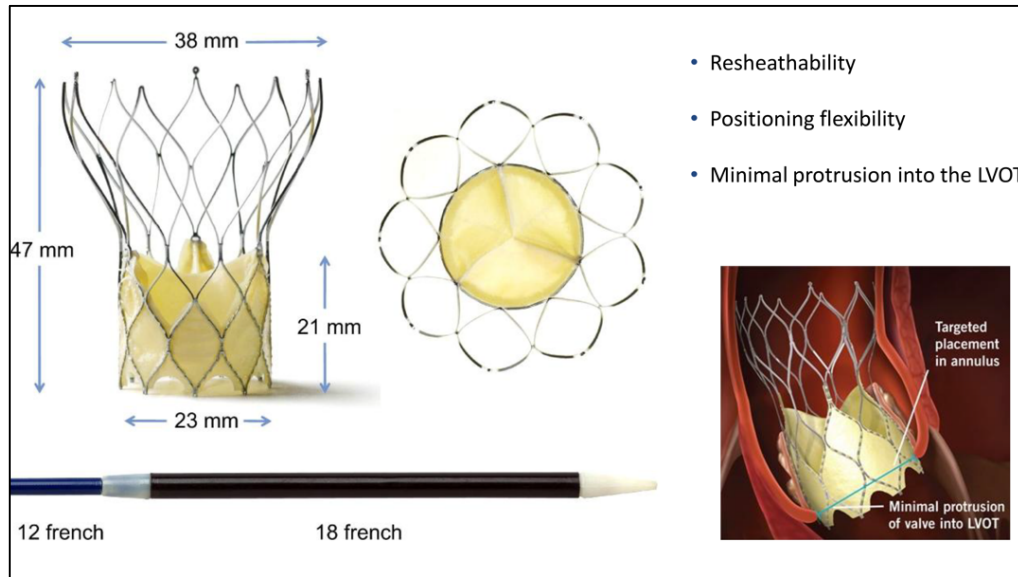


**Figura 10:** Válvula *Direct Flow Medical* e respetivo dispositivo de entrega. Retirado de: Windecke (2016) [30]



### **Portico Valve St. Jude Medical**

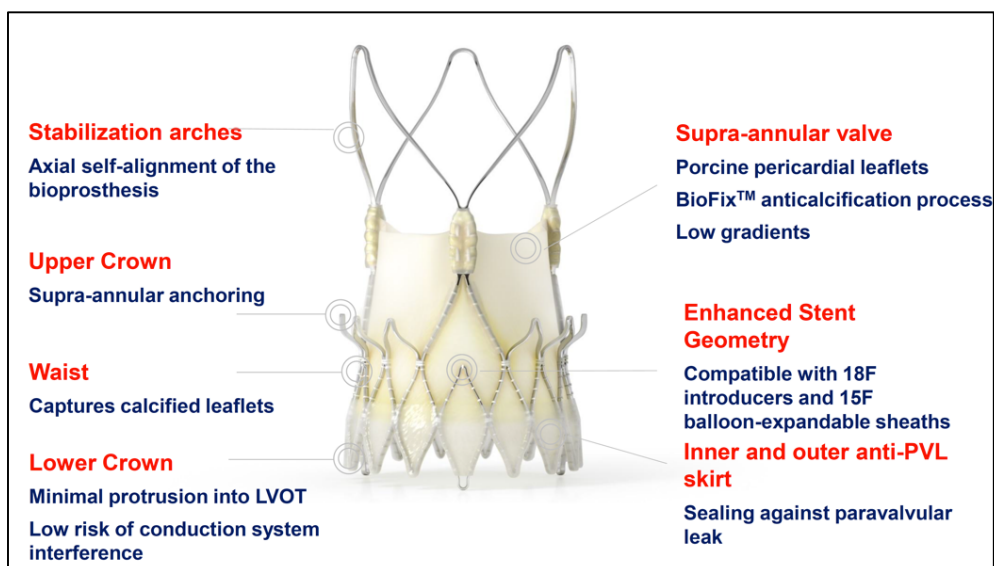
A válvula *Portico* é um dispositivo autoexpansível de nitinol que inclui folhetos de pericárdio bovino e uma manga de selagem de pericárdio porcino. É similar à válvula *Evolut R* e fornece um *design* de *stent* com células abertas para permitir o acesso às artérias coronárias, tal como se pode observar na figura 11.[3]



**Figura 11:** Válvula *SJM Portico* e respetivo dispositivo de entrega. Retirado de: Windecker (2016) [30]

### **Symetis Acurate**

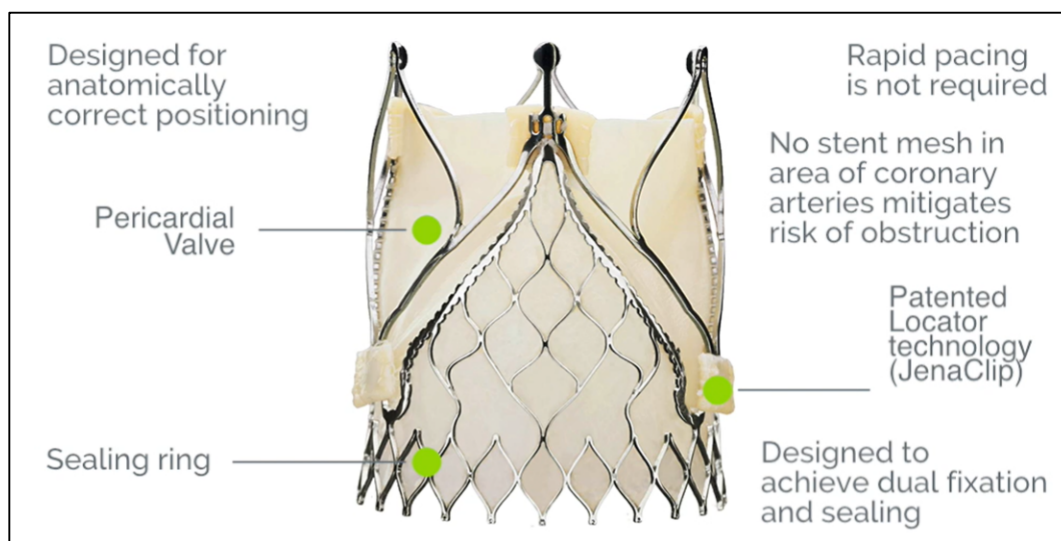
A *Symetis Acurate* é uma válvula autoexpansível com um *stent* de nitinol e folhetos de pericárdio porcino e está disponível para as abordagens transapical e transfemoral. Esta válvula tem uma coroa superior para a ancoragem supra-anular, de forma a minimizar a protrusão no ventrículo esquerdo, e apresenta, ainda, uma coroa inferior desenhada para uma protrusão mínima no orifício de saída do ventrículo esquerdo. Exibe mangas pericárdicas internas e externas para minimizar a RPVA, apresentando ótimos resultados no que respeita à RPVA[38]. O seu design pode ser observado na Figura 12.[3]



**Figura 12:** Válvula *Acurate* e respetivo dispositivo de entrega. Retirado de: *Windecker (2016)* [30]

### ***JenaValve***

A *JenaValve* é uma válvula autoexpansível constituída por folhetos de pericárdio porcinos ligados a um *stent* em forma de coroa, como pode ser observado na Figura 13. O *stent* dispõe de três "sensores" que devem ser posicionados nos seios aórticos na base dos folhetos nativos. Os "sensores", em combinação com os braços de *stent* na parte inferior da prótese, permitem recortar os folhetos da válvula nativa, o que possibilita ao operador posicionar com precisão a prótese. Este mecanismo de corte é particularmente útil em válvulas não calcificadas ou quando a regurgitação aórtica é a patologia primária. A estimulação por *pacing* não é necessária durante o posicionamento e libertação da prótese. Esta válvula pode ser usada tanto com abordagens transfemoral como transapical. [3]



**Figura 13:** Válvula *Jena*. Retirado de: <http://www.levibio.it/levibiomedica/jenavalve-technology.html>

## Complicações associadas aos procedimentos de implantação da válvula aórtica

### Eventos cerebrovasculares

Cerca de metade dos acidentes vasculares cerebrais (AVCs) periprocedimento ocorrem durante o procedimento ou nas primeiras 24 horas após. O grau de manipulação dos dispositivos realizado durante o procedimento, incluindo múltiplas manobras de posicionamento da válvula ou dilatação com balão, está associado a um aumento da incidência AVC precoce. Por sua vez, os AVCs tardios estão mais comumente relacionados com a FA e outros fatores.[39]

De acordo com o estudo *Medtronic CoreValve*[17] que comparou a TAVI, com válvula autoexpansível, *versus* SAVR, embora o AVC precoce periprocedimento ou o acidente isquêmico transitório (AIT) fossem mais frequentes após TAVI do que após SAVR, nos primeiros 30 dias (5,5% vs 2,4%), esta diferença diminuiu gradualmente, dissipando-se aos 5 anos de *follow-up* (TAVI, 14,7% vs SAVR, 15,9%). A incidência de AVC aos 2 anos tendeu a ser menor no grupo submetido a TAVI do que no grupo cirúrgico (10,9% vs 16,6%).

Nos estudos *PARTNER*, o AVC ou o AIT a 30 dias ocorreram em 3,3% dos doentes submetidos a TAVI [40]. O risco foi mais elevado pouco tempo após o procedimento e foi associado a um aumento da mortalidade ao fim de 1 ano. No estudo *US Medtronic CoreValve*, a ocorrência de AVC a 1 ano verificou-se em 8,4% dos doentes e quase metade dos eventos ocorreram nos primeiros 10 dias após o procedimento.[41] Numa meta-análise que envolveu doentes de 64 estudos, verificaram-se 2385 eventos cerebrovasculares nos primeiros 30 dias após a TAVI, sendo que a incidência variou entre 1% e 11% ao longo dos centros, com uma incidência mediana de 4%.[42]

Uma comparação direta entre a TAVI, com a válvula *Edwards Sapien THV*, e a SAVR mostrou uma taxa comparável de AVC durante 5 anos de seguimento (11,3% com TAVI vs 10,4% com SAVR) [18]. No entanto, ao utilizar a *Medtronic CoreValve*, foi observada uma diferença significativa durante 2 anos de seguimento (TAVI 10,9% vs SAVR 16,6%)[43]. A taxa mais alta de AVC após SAVR foi explicada pela maior incidência de FA após a cirurgia (11,7% vs 30,5%, aos 30 dias) e a associação direta entre a FA de novo e piores resultados clínicos.[44]

O recente estudo *Reprise III*[36], apresenta excelentes resultados no que respeita à ocorrência de eventos cerebrovasculares, tendo obtido taxas AVC incapacitante a 1 ano de 3,6% com a válvula *Lotus* e de 7,1% com as válvulas *Medtronic CoreValve* (de primeira geração e *Evolut R*).

Vários estudos equacionaram se os dispositivos de prevenção de embolia poderiam diminuir o risco de AVC ou AIT em indivíduos submetidos a TAVI. Estes dispositivos podem ser incluídos em duas categorias: filtros que capturam o material ateroembólico que seria libertado na circulação cerebral e dispositivos que desviam esse material da circulação cerebral.[39]

No ensaio randomizado *SENTINEL*[45] o uso do dispositivo *Sentinel (Claret Medical)* via transcatéter para proteção embólica cerebral foi seguro, capturou material ateroembólico em 99% dos doentes, levou uma redução do volume de lesões cerebrais detetadas por RMN, mas não melhorou a função neurocognitiva quando comparado com a TAVI sem proteção embólica. A incidência de AVC aos 30 dias foi de 9,1% nos controlos e 5,6% nos doentes com dispositivo.

No estudo *CLEAN-TAVI*[46], os indivíduos submetidos a TAVI nos quais foi implementado o sistema de proteção cerebral *Claret Montage™ dual-filter*, apresentaram um número e volume de lesões cerebrais diminuído, quando comparados com o grupo sem proteção embólica. A taxa de ataxia pós-operatória também foi reduzida aos 2 dias, mas não aos 7 ou aos 30 dias.

Outro estudo também demonstrou que o dispositivo *Edwards Embrella Embolic Deflector* reduzia o volume das lesões cerebrais quando comparado com o grupo submetido a TAVI sem dispositivo de proteção embólica.[47] Contudo, um estudo recente confirmou esta redução do volume das lesões, mas verificou um aumento do número de lesões isquémicas com a utilização deste dispositivo [48].

Numa meta-análise de quatro estudos mais pequenos, o uso de dispositivos de proteção embólica levou a um menor volume total das lesões, a menos lesões isquémicas *de novo* e a uma função cognitiva significativamente melhor à data da alta[49]. Apesar disso, risco de AVC e morte por qualquer causa não foram significativamente inferiores no grupo com proteção embólica.[49]

Apesar destas evidências, os estudos atualmente publicados apresentam coortes demasiado pequenas. Neste sentido, são necessários estudos de maior dimensão para determinar se, de facto, o uso de sistemas de proteção embólica apresenta efeitos vantajosos no que concerne aos resultados neurológicos após TAVI.

### **Complicações vasculares relacionadas com o acesso**

Os eventos vasculares são uma complicação precoce frequente da TAVI. Na coorte B[15] do estudo *PARTNER 1*, as complicações vasculares foram significativamente mais comuns no grupo de doentes submetidos a TAVI do que naqueles onde foi instituída terapêutica

conservadora (incluindo valvulotomia percutânea) (30,7% vs 5%). Na coorte A[16], as complicações vasculares foram mais comuns no grupo submetido a TAVI do que no grupo que realizou SAVR (17% vs 3,8%). O risco global de dano vascular significativo diminuiu com a utilização de válvulas com sistemas de entrega de menor calibre, mas permanece, ainda, acima dos 10%.

Num estudo que avaliou 407 procedimentos TAVI realizados por via transfemorais[50], 27% dos doentes sofreram lesão vascular no local de acesso e, destes, 87% foram tratados com *stents* de nitinol autoexpansíveis (sobretudo para complicações *minor*, como hemorragia e disseção). Na angiografia realizada 1 ano após o procedimento apenas um indivíduo apresentava re-estenose intra-*stent*, ainda que moderada e assintomática. Em comparação com uma coorte de tendência de doentes sem lesão vascular, aqueles com a quem foi colocado *stent* apresentaram uma mortalidade comparável a 1 ano (18% vs 27%, *stent versus* coorte igualada).

Nos novos dispositivos constata-se uma diminuição significativa do tamanho dos catéteres de entrega utilizados na TAVI, quando comparado com o calibre dos sistemas de primeira geração. Este progresso, em conjunto com a utilização de dispositivos de encerramento percutâneo, levou a uma melhoria da incidência de complicações vasculares, que, em estudos atuais rondam os 10-20%. [39]

### **Distúrbios da condução e necessidade de implantação de *pacemaker***

A alta taxa de distúrbios de condução que requerem implantação de *pacemaker* permanente, mais frequentemente observada com dispositivos autoexpansíveis, continua a ser motivo de preocupação. É importante notar que a doença valvular aórtica, mesmo sem tratamento, está associada ao risco de distúrbios de condução devido à proximidade anatómica do sistema de condução aurículo-ventricular (nó aurículo-ventricular, feixe de His e ramos principais) ao anel aórtico. Apesar disso, estudos observacionais não encontraram uma associação entre a IPM permanente e piores resultados clínicos.[51, 52]

A necessidade de IPM permanente foi maior nos procedimentos com válvulas autoexpansíveis do que com válvulas expansíveis por balão. Com as válvulas autoexpansíveis, a profundidade de implantação e, possivelmente, o "*oversizing*" da válvula, levam ao alongamento da via de saída do ventrículo esquerdo e do sistema de condução. Estes fatores têm sido diretamente correlacionados com a necessidade de IPM. Adicionalmente, o comprimento da válvula também pode desempenhar um papel no aumento da força ao nível do tecido de condução cardíaco.[5] Os doentes que não apresentam nenhum distúrbio da

condução no período peri-procedimento é pouco provável que venham a apresentar posteriormente bloqueios aurículo-ventriculares de alto grau.[53]

*Nazif et al.*[54] calcularam uma taxa de IPM *de novo* de 8,8% nos doentes submetidos a TAVI no estudo *PARTNER*, excluindo da análise os doentes com *pacemaker* implantado anteriormente.

Um dos objetivos da válvula *SAPIEN 3* era o de reduzir a RPVA, mas o seu novo design com uma manga de vedação externa aumentou a necessidade de IPM quando comparada com a válvula *SAPIEN XT* (19 vs 12%).[55] Apesar disso, ficou demonstrado que uma implantação mais alta da válvula *SAPIEN 3* levava a uma menor necessidade de IPM pós-TAVI.[56] As taxas de IPM com a *Medtronic CoreValve* foram consideravelmente superiores, com valores entre os 24 e os 33%[57]. Evitar a pré-dilatação com balão antes da TAVI poderá reduzir o aparecimento permanente de bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE) *de novo* com a *CoreValve*. [58] Numa meta-análise que incluiu 11.210 doentes submetidos a TAVI, foi estimada uma taxa de IPM de 6% com a válvula *Edwards Sapien* e de 28% com a *Medtronic CoreValve*, o que é consistente com estudos anteriores.[59] Já o estudo *Reprise III*[36] estimou uma taxa de necessidade de IPM de 19,6% com as válvulas *Medtronic CoreValve* (de primeira geração e *Evolut R*).

Numa meta-análise de 17 estudos[60], o surgimento de BCRE após TAVI mostrou estar associado a um risco aumentado de necessidade de IPM e de paragem cardíaca durante o *follow-up* e a uma tendência para aumento da mortalidade por qualquer causa. Por oposição, a IPM após TAVI não aumentou a mortalidade a 1 ano por qualquer causa e até aparentou conferir um efeito protetor para paragem cardíaca.

Os dados disponíveis sobre a cardiopatia induzida por *pacing* são discordantes.[60] A esperança média de vida entre os recetores de *pacemakers* permanentes, incluindo doentes cirúrgicos, sem comorbilidades significativas, foi relatada como sendo comparável à da população geral. Noutros estudos, entretanto, a estimulação cardíaca mostrou induzir dissincronia ventricular elétrica e mecânica, anormalidades na perfusão miocárdica, fenómenos adversos de remodeling ventricular e desfechos cardiovasculares adversos.[60]

### **Regurgitação paravalvular aórtica**

Durante a TAVI, ao contrário do que acontece com a SAVR, as válvulas aórticas calcificadas não são removidas, o que provoca uma selagem incompleta entre a prótese e o anel valvular nativo, resultando em RPVA.[39]

Está bem estabelecido que a regurgitação aórtica moderada a severa após TAVI tem efeitos adversos na mortalidade.[61] As causas da RPVA incluem válvula demasiado pequena, mau posicionamento valvular em relação ao anel aórtico e fatores anatómicos do doente, como calcificação extensa ou excêntrica que cursa com uma selagem ineficaz do espaço entre a prótese e o anel.[5] É por isso que têm sido feitos grandes esforços para diminuir esta grave complicação, incluindo o dimensionamento de válvulas por TC, incluindo a TC 3D, o uso de dispositivos reposicionáveis e completamente recapturáveis, válvulas com mecanismos de vedação paravalvular e uma crescente experiência do operador no que concerne a todos os aspetos técnicos envolvidos.[1, 39] Estes melhoramentos contribuíram, definitivamente, para que esta complicação tenda a ser cada vez menos comum, sendo que atualmente a RPVA é uma complicação rara, ainda que grave, da TAVI e da SAVR, podendo-se apresentar como insuficiência cardíaca ou anemia hemolítica.

A preocupação com a RPVA residual foi quase eliminada com a chegada da prótese *Edwards Sapien 3*, da *Boston Scientific Lotus* e da *Medtronic Evolut R* [35, 37, 62]. O recente estudo *Reprise III*[36], que comparou o sistema *Lotus* com as válvulas *Medtronic CoreValve* (de primeira geração e *Evolut R*), apresentou taxas de RPVA moderada a severa de apenas 2,0% com a utilização da válvula *Lotus*, muito inferior àquela registada com a colocação das válvulas *Medtronic CoreValve* (11,1%), à custa, porém, de um aumento da necessidade de IPM (35,5% vs 19,6%). Nos casos em que esta complicação se verifica, o tratamento percutâneo da RPVA é seguro, menos invasivo que a cirurgia, com baixas taxas de complicações e altas taxas de sucesso.[63]

### **Lesão renal aguda**

Os resultados de vários estudos sugerem que um aumento agudo da creatinina sérica após TAVI ocorre em 5% a 28% dos casos, embora geralmente este seja leve, reversível e em menor grau com TAVI do que com SAVR[64]. Os dados do estudo *PARTNER* sugerem uma menor necessidade de terapêutica de substituição renal com a TAVI do que com a terapêutica médica convencional (1,2% vs 1,7%) ou SAVR (3,8% vs 4,6%), embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas[15, 16]. A lesão renal foi menos frequente nos doentes submetidos a TAVI do que naqueles submetidos a SAVR (6% vs 15%) na coorte de alto risco do estudo *Medtronic CoreValve* [17].

## Casos Especiais

### Estenose aórtica em válvula bicúspide

A incidência de EA em doentes com VA bicúspide é alta (superior a 75%) e o aparecimento da doença e dos sintomas geralmente ocorre em idades mais jovens [39]. Adicionalmente, o perfil de baixo risco destes doentes levanta questões quando à durabilidade e função da válvula implantada por TAVI, que sugerem uma relativa precaução quanto à sua utilização nestes casos.

Atualmente a VA bicúspide é considerada uma contraindicação relativa para TAVI dadas as dificuldades técnicas associadas e o risco de RPVA. [65] Contudo, vários estudos demonstraram resultados favoráveis relativamente à sua aplicabilidade nesta população[66-68]. No *Bicuspid TAVR Registry*[69, 70], que inclui doentes com EA submetidos a TAVI em válvula bicúspide, as taxas de mortalidade foram de 4,3% aos 3 dias e de 14% a 1 ano, sendo que as válvulas de nova geração – *Sapien 3* ou *Lotus* – estiveram associadas a uma menor RPVA do que as válvulas mais antigas (*Sapien XT* e a *CoreValve*) (0,0% vs 8,5%)[69, 70].

### Outros casos

Os casos particulares dos doentes com regurgitação aórtica pura, doentes hemodinamicamente instáveis, doentes submetidos a procedimentos *valve-in-valve* por falência da válvula protésica e doentes submetidos a TAVI minimalista sem anestesia geral não se situam no âmbito deste trabalho e não serão abordados nesta revisão.

### Terapêutica antitrombótica adjuvante

O principal objetivo para o uso da terapia antitrombótica pós-TAVI é prevenir eventos isquémicos cerebrais e baseia-se na experiência da SAVR[39]: com ritmo sinusal pós-procedimento, recomenda-se terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel e aspirina durante 3 a 6 meses seguido de terapia de aspirina por toda a vida, sendo que o clopidogrel não deve ser utilizado se for utilizado um antagonista da vitamina K.[7, 8] Outra indicação para a utilização da terapêutica anti-trombótica após TAVI é a trombose valvular precoce, que se acredita poder ser causada por múltiplos mecanismos que incluem um posicionamento sub-ótimo da válvula causando fluxo turbulento ou distúrbios da coagulação. [39]

Todavia, ainda não existem evidências sólidas para apoiar ou refutar o uso de terapêutica antitrombótica após TAVI. Muitos estudos estão a tentar responder a esta pergunta testando diferentes fármacos e regimes: bivalirudina vs heparina não fracionada (*BRAVO*



*Trial*[71]), aspirina vs aspirina + clopidogrel (*ARTE Trial*; *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02640794*), aspirina + clopidogrel vs acenocumarol (*AUREA Trial*; *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01642134*), aspirina vs aspirina + clopidogrel vs anticoagulação oral + clopidogrel (*POPULAR-TAVI-Trial*; *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02247128*), rivaroxaban + aspirina vs aspirina + clopidogrel (*GALILEO Trial*; *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02556203*) e apixaban vs aspirina + clopidogrel ou anticoagulação oral (*ATLANTIS Trial*; *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02664649*).

Num pequeno ensaio randomizado, o *BRAVO 3*, que comparou a anticoagulação com heparina *versus* bivalirudina durante a TAVI, a embolização cerebral foi observada na ressonância magnética cerebral em quase dois terços dos doentes, sem diferenças significativas entre bivalirudina e heparina [72]. Os restantes estudos encontram-se a decorrer, em diferentes fases, e ainda não apresentam resultados publicados.

## **Marcadores específicos de prognóstico**

Para além das variáveis abrangidas nas classificações de risco tradicionais, alguns dos marcadores de mau prognóstico após TAVI incluem reduzida FEVE [73] (sendo que a ausência de EAM prévio é preditor de recuperação precoce da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)), presença de baixo fluxo basal[74], regurgitação mitral de base[75] e disfunção ventricular direita severa.[76]

## **Durabilidade da prótese**

A durabilidade da válvula bioprotésica a longo prazo é especialmente importante no tratamento de doentes de baixo risco cirúrgico, uma vez que se espera que estes vivam mais do que o grupo de alto risco. Para comparação, as taxas de falência relatadas em biopróteses cirúrgicas são muito baixas – menos 1% antes dos 5 anos e 10% aos 10 anos para doentes com mais de 65 anos. De acordo com os primeiros estudos em doentes tratados com TAVI, as taxas de degeneração protésica aos 5 anos variam entre os 3,5 e os 5%.[77]

O facto de não se remover a válvula calcificada pode influenciar a geometria do *stent* causando distorção ou expansão incompleta, o que pode levar a stress mecânico no implante. Estes fatores, juntamente com o *crimping* da válvula podem afetar a sua durabilidade.[39]

Os resultados do primeiro estudo que investigou especificamente a durabilidade da prótese a longo prazo em doentes submetidos a TAVI (com dispositivos expansíveis por balão) foram recentemente apresentados no *EuroPCR 2016* [78]. A estimativa para a taxa de degeneração estrutural da válvula aos 8 anos foi de aproximadamente 50%, sendo que a

insuficiência renal foi o fator de maior correlação com a degeneração valvular. Este estudo recomenda que se considere o risco de degeneração estrutural da válvula após TAVI, especialmente no tratamento de doentes relativamente jovens e aqueles com menor risco cirúrgico.[1]

A durabilidade relatada dos dispositivos TAVI, no estado atual de conhecimento, parece suficiente para uma coorte de idosos de alto risco, mas estudos de longo prazo, com duração superior a 5 anos, são necessários para comprovar uma durabilidade comparável às válvulas SAVR, que permitirá a sua implantação em doentes mais jovens.[39]

## Conclusões e desafios futuros

Em suma, a TAVI é uma tecnologia que veio revolucionar o tratamento da EA grave e sintomática. Tornou-se o "padrão de cuidados" para o tratamento de doentes inoperáveis ou de alto risco cirúrgico, sendo que atualmente se apresenta como uma alternativa não inferior à cirurgia em doentes de risco cirúrgico intermédio, no que respeita à mortalidade por qualquer causa ou AVC incapacitante, com um diferente padrão de efeitos adversos associados a cada um dos procedimentos. Este procedimento, não só pode ser realizado em 30-45 minutos, usando anestesia local e sedação consciente, como também oferece recuperação rápida com melhoria da qualidade de vida.[2]

A TAVI continua a dar passos importantes, expandindo simultaneamente a sua aplicação para doentes de risco intermédio ou mesmo de baixo risco, bem como subconjuntos tecnicamente mais desafiadores. Contudo, para expandir as suas indicações para doentes de baixo risco, as taxas de complicações associadas ao procedimento devem ser as mais baixas possível. Os avanços futuros concentrar-se-ão, então, em estratégias intra-procedimento, no aperfeiçoamento da tecnologia TAVI e no aumento da experiência do operador, e irão provavelmente reduzir as complicações a curto e longo prazo.

No entanto, para tal, são ainda necessários mais estudos e um *follow-up* mais prolongado que permita uma análise mais completa e que forneça mais informação sobre a *performance* da TAVI a longo prazo neste grupo de doentes, sendo que a durabilidade das válvulas representa, ainda, um ponto crucial na tomada de decisão sobre o tratamento de doentes mais jovens.

Vislumbrando o futuro, se a inovação e o progresso nas técnicas e nos sistemas de válvulas cardíacas transcáteter continuarem como nos últimos anos, a TAVI será instituída como opção primária para o tratamento da EA grave, independentemente da estratificação de risco

cirúrgico. Provavelmente, apenas doentes com anatomia inadequada para TAVI serão tratados convencionalmente com cirurgia de coração aberto. Analogamente, será de lembrar os dias do advento do *stenting* coronário que foi inicialmente considerado apenas para doentes muito selecionados, mas que hoje em dia é a opção de tratamento primário para revascularização coronária do miocárdio. [2]

Finalmente, refira-se que a avaliação da relação custo-eficácia é obrigatória antes da adoção desta nova opção de tratamento, especialmente em épocas de crescimento contínuo das despesas de saúde.

## Referências

1. Moris, C., I. Pascual, and P. Avanzas, *Will TAVI Be the Standard of Care in the Treatment of Aortic Stenosis?* Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016. **69**(12): p. 1131-1134.
2. Wenaweser, P., F. Praz, and S. Stortecky, *Transcatheter aortic valve implantation today and tomorrow*. Swiss Med Wkly, 2016. **146**: p. w14299.
3. Aldalati, O., P. MacCarthy, and R. Dworakowski, *Trans-catheter aortic valve implantation: Contemporary practice and the future*. Cardiol J, 2017. **24**(2): p. 206-215.
4. Horne, A., Jr., et al., *Transcatheter aortic valve replacement: historical perspectives, current evidence, and future directions*. Am Heart J, 2014. **168**(4): p. 414-23.
5. Kleiman, N.S. and M.J. Reardon, *Advances in Transcatheter Aortic Valve Replacement*. Methodist Deakey Cardiovasc J, 2016. **12**(1): p. 33-6.
6. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
7. Vahanian, A.e.a., *Guidelines on the management of valvular heart disease. ESC/EACTS GUIDELINES*. European Heart Journal (2012) 33, 2451–2496 doi:10.1093/eurheartj/ehs109, 2012.
8. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(22): p. 2438-88.
9. O'Sullivan, C.J., et al., *Preinterventional screening of the TAVI patient: how to choose the suitable patient and the best procedure*. Clin Res Cardiol, 2014. **103**(4): p. 259-74.
10. Otto, C.M., et al., *2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(10): p. 1313-1346.
11. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
12. O'Brien, S.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(1 Suppl): p. S23-42.
13. Nishimura, R.A. and C.M. Otto, *Slide Set of 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease*. ACC/AHA, 2014. **Available at:** <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2014.02.536> and <http://circ.ahajournals.org/content/early/2014/02/27/CIR.0000000000000029.citation>
14. Agarwal, S., et al., *Transcatheter aortic valve replacement: current perspectives and future implications*. Heart, 2015. **101**(3): p. 169-77.
15. Leon, M.B., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-607.

16. Smith, C.R., et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
17. Adams, D.H., et al., *Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis*. N Engl J Med, 2014. **370**(19): p. 1790-8.
18. Mack, M.J., et al., *5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial*. Lancet, 2015. **385**(9986): p. 2477-84.
19. Harjai, K.J., et al., *Transcatheter aortic valve replacement: The year in review 2016*. J Interv Cardiol, 2017. **30**(2): p. 105-113.
20. Herrmann, H.C., et al., *One-Year Clinical Outcomes With SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk and Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis*. Circulation, 2016. **134**(2): p. 130-40.
21. Gilard, M., et al., *Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(15): p. 1637-1647.
22. Reardon, M.J., et al., *Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. N Engl J Med, 2017. **376**(14): p. 1321-1331.
23. Leon, M.B., et al., *Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. N Engl J Med, 2016. **374**(17): p. 1609-20.
24. Thourani, V.H., et al., *Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis*. Lancet, 2016. **387**(10034): p. 2218-25.
25. Nishimura, R.A., et al., *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2017.
26. Thyregod, H.G., et al., *Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(20): p. 2184-94.
27. Rosato, S., et al., *Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients*. Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(5): p. e003326.
28. Siontis, G.C., et al., *Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials*. Eur Heart J, 2016. **37**(47): p. 3503-3512.
29. Stortecky, S., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: prevention and management of complications*. Heart, 2012. **98 Suppl 4**: p. iv52-64.
30. Windecker, S., *Update on Latest TAVI Technologies: a 2016 Perspective*. EAPCI Fellows Course. Nice. 2016.
31. Piazza, N., et al., *First-in-human experience with the Medtronic CoreValve Evolut R*. EuroIntervention, 2014. **9**(11): p. 1260-3.
32. Binder, R.K., et al., *Edwards SAPIEN 3 valve*. EuroIntervention, 2012. **8 Suppl Q**: p. Q83-7.
33. Meredith, I.T., et al., *Boston Scientific Lotus valve*. EuroIntervention, 2012. **8 Suppl Q**: p. Q70-4.

34. Rampat, R., et al., *Transcatheter Aortic Valve Replacement Using the Repositionable LOTUS Valve: United Kingdom Experience*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(4): p. 367-72.
35. Meredith, I.T., et al., *1-Year Outcomes With the Fully Repositionable and Retrievable Lotus Transcatheter Aortic Replacement Valve in 120 High-Risk Surgical Patients With Severe Aortic Stenosis: Results of the REPRISE II Study*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(4): p. 376-84.
36. Reardon, M.J.V.R., Raj R. Makkar, Tanvir K. Bajwa, Neal S. Kleiman, Axel Linke, Dean J. Kereiakes, Ron Waksman, Vinod H. Thourani, Robert C. Stoler, Gregory J. Mishkel, David G. Rizik, Vijay S. Iyer, Thomas G. Gleason, Didier Tchétché, Joshua D. Rovin, Maurice Buchbinder, Ian T. Meredith AM, Matthias Götzberg, Henrik Bjursten, Christopher U. Meduri, Michael H. Salinger, Dominic J. Allocco, Keith D. Dawkins, on behalf of the REPRISE III Investigators, *A Prospective, Randomised Investigation of a Novel Transcatheter Aortic Valve Implantation System: The REPRISE III Trial*. Presented at: EuroPCR 2017. May 16, 2017. Paris, France., 2017.
37. Schofer, J., et al., *Prospective multicenter evaluation of the direct flow medical transcatheter aortic valve*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(8): p. 763-8.
38. Zembala, M.O., et al., *Symetis Acurate Transapical Aortic Valve: the initial experience with a second generation of transcatheter aortic valve replacement device*. Kardiol Pol, 2014. **72**(2): p. 187-93.
39. Hamm, C.W., M. Arsalan, and M.J. Mack, *The future of transcatheter aortic valve implantation*. Eur Heart J, 2016. **37**(10): p. 803-10.
40. Kapadia, S., et al., *Insights Into Timing, Risk Factors, and Outcomes of Stroke and Transient Ischemic Attack After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves)*. Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(9).
41. Kleiman, N.S., et al., *Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report From the CoreValve Trials*. Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(9).
42. Auffret, V., et al., *Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(7): p. 673-84.
43. Reardon, M.J., et al., *2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(2): p. 113-21.
44. Filardo, G., et al., *New-onset postoperative atrial fibrillation and long-term survival after aortic valve replacement surgery*. Ann Thorac Surg, 2010. **90**(2): p. 474-9.
45. Kapadia, S.R., et al., *Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(4): p. 367-377.
46. Haussig, S., et al., *Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2016. **316**(6): p. 592-601.
47. Rodes-Cabau, J., et al., *Feasibility and exploratory efficacy evaluation of the Embrella Embolic Deflector system for the prevention of cerebral emboli in*

- patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the PROTAVI-C pilot study.* JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(10): p. 1146-55.
48. Samim, M., et al., *Embella embolic deflection device for cerebral protection during transcatheter aortic valve replacement.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **149**(3): p. 799-805 e1-2.
  49. Giustino, G., et al., *Neurological Outcomes With Embolic Protection Devices in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(20): p. 2124-2133.
  50. Sedaghat, A., et al., *Routine Endovascular Treatment With a Stent Graft for Access-Site and Access-Related Vascular Injury in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation.* Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(8).
  51. Buellesfeld, L., et al., *Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(6): p. 493-501.
  52. Linke, A., et al., *Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study.* Eur Heart J, 2014. **35**(38): p. 2672-84.
  53. Toggweiler, S., et al., *The Electrocardiogram After Transcatheter Aortic Valve Replacement Determines the Risk for Post-Procedural High-Degree AV Block and the Need for Telemetry Monitoring.* JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(12): p. 1269-76.
  54. Nazif, T.M., et al., *Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry.* JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(1 Pt A): p. 60-9.
  55. De Torres-Alba, F., et al., *Changes in the Pacemaker Rate After Transition From Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Critical Role of Valve Implantation Height.* JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(8): p. 805-13.
  56. Schwerg, M., et al., *Optimized Implantation Height of the Edwards SAPIEN 3 Valve to Minimize Pacemaker Implantation After TAVI.* J Interv Cardiol, 2016. **29**(4): p. 370-4.
  57. Khawaja, M.Z., et al., *Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative).* Circulation, 2011. **123**(9): p. 951-60.
  58. Bernardi, F.L., et al., *Direct Transcatheter Heart Valve Implantation Versus Implantation With Balloon Predilatation: Insights From the Brazilian Transcatheter Aortic Valve Replacement Registry.* Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(8).
  59. Siontis, G.C., et al., *Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis.* J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(2): p. 129-40.
  60. Regueiro, A., et al., *Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(5): p. e003635.

61. Hayashida, K., et al., *Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(12): p. 1247-56.
62. Webb, J., et al., *Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(21): p. 2235-43.
63. Cruz-Gonzalez, I., et al., *Percutaneous Closure of Paravalvular Leaks: A Systematic Review*. J Interv Cardiol, 2016. **29**(4): p. 382-92.
64. Webb, J. and A. Cribier, *Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know?* Eur Heart J, 2011. **32**(2): p. 140-7.
65. Makkar, R., T. Chakravarty, and H. Jilaihawi, *Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid Aortic Stenosis: Are We Ready for the Challenge?* J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(11): p. 1206-8.
66. Yousef, A., et al., *Performance of transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve: systematic review*. Int J Cardiol, 2014. **176**(2): p. 562-4.
67. Himbert, D., et al., *Feasibility and outcomes of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with stenotic bicuspid aortic valves*. Am J Cardiol, 2012. **110**(6): p. 877-83.
68. Hayashida, K., et al., *Transcatheter aortic valve implantation for patients with severe bicuspid aortic valve stenosis*. Circ Cardiovasc Interv, 2013. **6**(3): p. 284-91.
69. Yoon, S.H., et al., *Transcatheter Aortic Valve Replacement With Early- and New-Generation Devices in Bicuspid Aortic Valve Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(11): p. 1195-205.
70. Yoon, S.H., et al., *Procedural and Clinical Outcomes in Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid Versus Tricuspid Aortic Valve Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2017.
71. Dangas, G.D., et al., *Bivalirudin Versus Heparin Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Randomized BRAVO-3 Trial*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(25): p. 2860-8.
72. Van Belle, E., et al., *Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement: The BRAVO-3 MRI Study*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(6): p. 589-99.
73. Dauerman, H.L., et al., *Early Recovery of Left Ventricular Systolic Function After CoreValve Transcatheter Aortic Valve Replacement*. Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(6).
74. Anjan, V.Y., et al., *Evaluation of Flow After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow Aortic Stenosis: A Secondary Analysis of the PARTNER Randomized Clinical Trial*. JAMA Cardiol, 2016. **1**(5): p. 584-92.
75. Cortes, C., et al., *Mitral Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prognosis, Imaging Predictors, and Potential Management*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(15): p. 1603-14.
76. Testa, L., et al., *The failing right heart: implications and evolution in high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. EuroIntervention, 2016. **12**(12): p. 1542-1549.
77. Arsalan, M. and T. Walther, *Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation*. Nat Rev Cardiol, 2016. **13**(6): p. 360-7.



78. Dvir, D., *First look at long-term durability of transcatheter heart valves: assessment of valve function up to 10 years after implantation*. Oral presentation, EuroPCR, Paris, 2016.